

A1

**DEMANDE
DE BREVET D'INVENTION**

(21)

N° 74 43539

(54) **Nouvelles associations hormonales synergisées pour l'implantation d'animaux de boucherie.**

(61) Classification internationale (Int. Cl.²). **A 61 K 31/56, 37/36.**

(22) Date de dépôt **13 novembre 1974, à 8 h 45 mn.**

(33) (32) (31) Priorité revendiquée :

(41) Date de la mise à la disposition du
public de la demande **B.O.P.I. — «Listes» n. 24 du 11-6-1976.**

(71) Déposant : **DICK Pierre Richard Georges et ROMBI Max André, résidant en France.**

(72) Invention de :

(73) Titulaire : *Idem* (71)

(74) Mandataire :

La présente invention se rapporte à une nouvelle composition hormonale en solution, en suspension aqueuse, en pellets ou en pâte, destinée à être administrée par voie sous-cutanée aux animaux.

Depuis longtemps les composés hormonaux se sont révélés d'un grand intérêt en élevage, à cause de leurs importantes propriétés anabolisantes sur la volaille et les animaux de boucherie. En effet, les hormones accélèrent la croissance et augmentent les gains en poids.

Deux formes d'administration ont été essayées : la voie orale et l'injection sous-cutanée, sous différentes formes pharmaceutiques. Cette dernière voie est actuellement la plus répandue, compte tenu de sa plus grande efficacité par rapport à la voie orale. En effet, une fois qu'elles ont été absorbées au niveau du tube digestif, les hormones sont très rapidement métabolisées au niveau du foie pour donner des composés inactifs.

Dès 1937, Deanesly et Parkes ont implanté des comprimés de Testostérone pure sous la peau de rats et ont montré l'action continue intense et prolongée de ce type d'administration comparée à une administration par voie orale.

D'autres travaux effectués par Miescher, Wettstein et Tschopp en 1936, puis par Parkes en 1937 sur le propionate de testostérone et le benzoate d'estradiol ont mis en évidence un autre facteur important de l'activité des hormones dans l'organisme : l'estérification qui augmente leur efficacité et leur durée d'action. Depuis, on a pu expliquer cette constatation expérimentale par le fait que les esters sont moins rapidement résorbés par les tissus que les hormones pures.

Les premiers implants mis sur le marché ont été mis au point aux U. S. A. Deux types de formulation étaient alors proposés : l'une pour animaux mâles, à base d'estradiol benzoate et de progestérone, l'autre pour les femelles, à base d'estradiol et de testostérone. Mais ces implants n'ont pas donné les résultats spectaculaires attendus ; de plus, les utilisateurs remarquèrent que les implants pour mâles avaient également des effets sur les femelles. Ils en conclurent alors que l'estradiol, composé commun aux deux formulations, était le seul produit actif, et ils mirent au point de nouveaux implants à base d'estradiol potentialisé par des hormones anabolisantes. Toutefois, cette association n'a pas semblé présenter encore une activité totalement satisfaisante et, d'autre part, entraîne divers effets secondaires néfastes sur les animaux

pendant le traitement : masculinisation, nervosité accrue, excitation sexuelle, dépréciation de la viande qui apparaît plus rouge et fibreuse que celle provenant d'animaux non traités.

Le but de la présente invention vise donc à établir une nouvelle association d'hormones ayant de meilleures propriétés sur la croissance et l'engraissement.

Les inventeurs, se basant sur les faits cités ci-dessus ainsi que sur les travaux de Rao et Talwar (1969) et Kincl (1971) qui ont montré que la progestérone avait une action synergisante sur les estrogènes, ont pensé que l'association progestérone/estrogène était la plus efficace.

Cependant, cette formulation était déjà utilisée depuis longtemps et ne donnait pas de résultats excellents. Comme on sait que la progestérone est rapidement résorbée et métabolisée dans l'organisme, les demandeurs ont alors pensé que les progestérones substituées et estérifiées qui ont un effet retard plus prononcé, devaient donner, en association avec un estrogène estérifié, de meilleurs résultats.

De nombreuses progestérones ont été essayées, et bien que ces exemples ne soient pas limitatifs, nous pouvons citer les progestagènes suivants comme pouvant être utilisés dans le type de formulation revendiquée par la présente invention.

- Ethistérone
- 19 Norprogestérone
- 25 - Noréthistérone
- Noréthinodrel
- Isopregnénone
- Quingestrone
- Médroxyprogestérone
- 30 - Luminestrol
- Hydroxy méthyl progestérone
- Mégestrol
- 17 α Hydroxyprogestérone
- Melengestrol
- 35 - Retroprogestérone
- 17 α acétoxyprogestérone
- Chlormadinone
- Les dérivés halogénés de ces composés.

Ces progestagènes seront, comme nous l'avons vu, utilisés de préférence sous forme d'esters formés en partie des acides suivants:

ACIDES formique, acétique, propionique, butanoïque, isobutanoïque, pivalique, valérianique, isovalérique... ; les acides gras : palmitique, butyrique, stéarique, oléique... ; les acides oenanthique, benzoïque, glutarique, adipique.

5 Les demandeurs ont choisi de préférence pour leurs essais les progestagènes estérifiés suivants :

- Acétate de médroxyprogestérone
- Acétate de mégestrol
- Acétate de mélengestrol
- 10 - Acétate de noréthistérone.

Tous les composés estrogènes connus peuvent être utilisés comme principe actif. Comme exemples non limitatifs de tels composés on peut citer :

- Estradiol
- 15 - Estrone
- Estriol
- Stilbestrol
- Hexestrol
- Diénestrol.
- 20 - Ethinylestradiol
- Mestranol

Les composés sont utilisés sous forme d'esters des acides cités plus haut.

Les demandeurs ont utilisé dans leurs essais l'estradiol sous
25 forme de benzoate et de dipropionate.

A - Les premiers essais d'implantation ont été effectués avec ces hormones en solutions.

Les solvants sont choisis parmi les glycols : éthylène glycol, triéthylène glycol, les polyéthylènes glycols, les propylènes glycols, les éthers de glycol : méthyl glycol, éthyl glycol, méthyldi-
30 glycol, éthyldiglycol, butyl glycol, le benzoate de benzyle, les huiles végétales : huiles de maïs, de ricin, de copra, d'arachide...

Les demandeurs ont choisi de préférence pour leur solution des solvants de qualité pharmaceutique, c'est-à-dire rigoureusement
35 purs et de faible toxicité répondant aux spécifications du Codex français et de la British Pharmacopeia.

Les exemples donnés ci-dessous ont été expérimentés par les demandeurs (voir tableau 1). Ces formulations ne sont pas limitatives :

40 Exemple Sol. 1

Benzoate d'estradiol..... 375 mg
 Acétate de Noréthistérone..... 1 250 mg
 Méthyl diglycol q. s. p..... 100 cc

Exemple Sol. 2

5 Benzoate d'estradiol..... 375 mg
 Acétate de mégestrol..... 1 250 mg
 Benzoate de benzyle/huile de ricin qsp. 100 cc

Exemple Sol. 3

10 Dipropionate d'estradiol..... 375 mg
 Acétate de mélengestrol..... 1 250 mg
 Glycérol formal qsp..... 100 cc

Exemple Sol. 4

15 Benzoate d'estradiol..... 375 mg
 Acétate de médroxyprogestérone..... 1 250 mg
 Méthyl diglycol qsp..... 100 cc

Ces quatre exemples ont été comparés à un mélange connu :
 Estradiol/anabolisant (Tableau 1). Les solutions 3 et 4 ont donné
 des résultats légèrement meilleurs.

Tableau 1. :

	Contrôle	Estradiol + Anabolisants	Sol. 1	Sol. 2	Sol. 3	Sol. 4
20 Nbre de veaux..	11	7	10	8	8	7
Nbre de jours..	55	55	55	55	55	85
25 Poids moyen initial (en kg)	85	80,5	82	83,4	81	85
Poids moyen final (en kg)..	156,5	157,7	154,4	156,2	157	162,7
Gains moyens (en kg).....	71,5	77,2	72,4	72,8	76	77,7
30 Gains journal. moy. (en kg)...	1,3	1,404	1,316	1,324	1,381	1,413
35 Indice consom- mation.....	1,8	1,7	1,75	1,72	1,65	1,6

B - Les demandeurs se basant sur le fait que les solutions
 sont connues pour avoir un effet retard peu prononcé par rapport
 aux suspensions aqueuses, ont mis au point des formulations conte-
 nant ces mélanges progestagènes/estrogènes en suspension aqueuse.
 40 Ils ont aussi remarqué que la taille des cristaux des hormones in-

fluaît sur l'effet retard. Dans les suspensions, les cristaux ne devront pas être micronisés, leur taille sera comprise entre 2 et 30 μ et de préférence entre 5 et 15 μ .

Les exemples donnés ci-dessous ne sont pas limitatifs, ils sont donnés dans le but d'illustrer la présente invention.

Exemple susp. 1

	- Benzoate d'estradiol.....	6 g
	- Acétate de noréthistérone.....	20 g
	- C M C sodique.....	10 g
10	- Tensio actif.....	10 g
	- Citrate de sodium.....	12,5 g
	- P. hydroxybenzoates.....	1 g
	- Eau distillée qsp.....	1 l

Exemple susp. 2

15	- Benzoate d'estradiol.....	6 g
	- Acétate de mégestrol.....	20 g
	- C M C sodique.....	10 g
	- Tensio actif.....	10 g
	- Citrate de sodium.....	12,5 g
20	- P. hydroxybenzoates.....	1 g
	- Eau distillée qsp.....	1 l

Exemple susp. 3

	- Dipropionate d'estradiol.....	6 g
	- Acétate de mélengestrol.....	20 g
25	- Carbopol.....	20 g
	- Citrate de sodium.....	12 g
	- Tensio actif.....	10 g
	- P. hydroxybenzoates.....	1 g
	- Eau distillée qsp.....	1 l

Exemple susp. 4

30	- Benzoate d'estradiol.....	6 g
	- Acétate de médroxyprogestérone.....	20 g
	- Excipient :	
	C M C sodique.....	10 g
35	Tensio actif.....	10 g
	Citrate de sodium.....	12,5 g
	P. hydroxybenzoates.....	1 g
	Eau distillée qsp.....	1 l

Ces quatre suspensions ont été expérimentées et comparées avec la solution n° 4 (tableau 2) ; l'association benzoate d'estra-

diol/acétate de médroxyprogestérone (suspension 4) a encore donné les meilleurs résultats.

Tableau 2

5		Contrôle	Sol. 4	Susp. 1	Susp. 2	Susp. 3	Susp. 4
	Nbre de veaux.....	12	9	11	10	10	9
	Nbre de jours.....	55	55	55	55	55	55
	Poids moyen initial						
10	(en kg).....	82,7	85	83,4	82,5	84,2	80,1
	Poids moyen final						
	(en kg).....	152,4	160,9	160,6	159,6	161,6	157,8
	Gains moy. (en kg).	69,7	75,9	77,2	77,1	77,4	77,7
	Gains moy. journa-						
15	liers (en kg).....	1,267	1,380	1,404	1,402	1,407	1,413
	Indice de consom-						
	mation.....	1,80	1,61	1,56	1,56	1,54	1,54

C - Les demandeurs se basant sur le fait que les pellets sont par-
 20 mi toutes les formes d'implants celle qui a un effet retard le plus
 prononcé, revendiquent également l'association Estrogènes/Progesté-
 rones substitués sous cette forme. L'un des inconvénients majeurs
 du pellet est le risque d'une mauvaise délitation. Il n'est pas ra-
 re en effet de retrouver les pellets entiers à l'abattoir. Les in-
 25 venteurs pensent avoir évité cet inconvénient en utilisant comme
 liant de préférence des polymères carboxy vinyliques ou "Carbopols"
 qui donnent des comprimés se désintégrant rapidement.

Le pourcentage de carbopol sera de préférence compris entre
 6 et 10 % en poids.

30 La proportion de progestagènes dans cette composition est
 préférablement comprise entre 5 et 40 % ou mieux encore entre 10 et
 30 % en poids.

La proportion d'estrogènes est préférablement comprise entre
 1 et 20 % ou mieux encore entre 2 et 10 % en poids.

35 Quelques exemples sont donnés ci-après dans le but d'illus-
 trer l'invention sans qu'il en résulte une quelconque limitation.
 Les poids sont donnés pour un pellet, chaque tube d'implant con-
 tient dix pellets.

Exemple pel. 1

40 - Benzoate d'estradiol..... 3 mg

- Acétate de N réthistérone..... 10 mg
- Carbopol..... 2,5 mg
- Sorbitol..... 3 mg
- Talc..... 11,5 mg

5 Exemple pel. 2

- Benzoate d'estradiol..... 3 mg
- Acétate de mégestrol..... 10 mg
- Carbopol..... 2,5 mg
- Sorbitol..... 3 mg
- Talc..... 11,5 mg

10

Exemple pel. 3

- Dipropionate d'estradiol..... 3 mg
- Acétate de mélengestrol..... 10 mg
- Carbopol..... 2,5 mg
- Sorbitol..... 3 mg
- Talc..... 11,5 mg

15

Exemple pel. 4

- Benzoate d'estradiol..... 3 mg
- Acétate de médroxyprogestérone..... 10 mg
- Carbopol..... 2,5 mg
- Sorbitol..... 3 mg
- Talc..... 11,5 mg

20

Ces quatre formulations de pellets ont été essayées sur des veaux et comparées, lors de la même expérience à la suspension 4.

25 Les résultats sont rassemblés dans le tableau suivant.

Tableau 3

	Contrôle	Susp. 4	Pel. 1	Pel. 2	Pel. 3	Pel. 4
30 Nbre de veaux.....	9	12	11	10	9	10
Nbre de jours.....	55	55	55	55	55	55
Pds moy. in.(en kg)	84,3	80,7	82,5	79,8	83,4	81,9
Pds moy. fin. (kg)	154,8	159,2	163,2	160,3	164,3	162,9
Gains moy. (en kg)	70,5	78,5	80,6	80,5	80,9	81
35 Gains moy. journaliers (en kg).....	1,282	1,427	1,465	1,464	1,471	1,473
Indice de consommation.....	1,78	1,55	1,47	1,47	1,45	1,44

40

Bien que ces expériences nous montrent que l'implantation de

PELLET donne des résultats plus satisfaisants que les suspensions aqueuses, elle présente cependant un inconvénient important au niveau du mode d'administration. L'implantateur à pellet est un appareil assez peu commode à manipuler : on ne peut mettre à l'intérieur de l'appareil qu'un tube à la fois pour implanter un seul veau, donc entre chaque animal à traiter une manipulation relativement longue est nécessaire. De plus, l'aiguille de l'implanteur d'un diamètre important pénètre difficilement dans la peau des animaux.

10 Les demandeurs ont alors pensé que l'utilisation d'un pistolet spécial multicoups dans lequel la cartouche contient une quantité d'hormones suffisante pour implanter plusieurs veaux à la suite sans manipulation intermédiaire, est d'un plus grand intérêt que l'utilisation d'un implanteur, à condition que l'efficacité soit la même ; or, les cartouches utilisées dans ce genre de pistolet ne peuvent contenir des pellets, ni aucune substance solide. Elles peuvent être remplies, par exemple, d'une solution comme décrite par le paragraphe A, mais nous l'avons vu (tableaux 2 et 3) l'efficacité des solutions est moindre que celle des pellets.

20 D - Pour augmenter l'effet retard de la solution, les inventeurs ont pensé ajouter à l'association d'hormones une résine formant une pâte qui emprisonne les produits actifs et les libère très lentement sous la peau de l'animal.

Les résines sont choisies parmi les produits d'origine naturelle : agar-agar, géloses, alginates, bentonites, carraghénanes, guarananes, cholestérol, caoutchoucs... ; les produits synthétiques : polymères carboxy vinyliques, celluloses, carboxyméthyl celluloses, méthyl celluloses, laponites, cab-o-sil, etc...

La présente invention utilisera de préférence des polymères carboxy vinyliques ou "Carbopols".

Les essais effectués sur des veaux (tableau 4) ont montré que cette formulation est aussi efficace que l'implantation de pellets.

D'autres expériences effectuées sur des veaux nous ont montré que sous la peau la pâte implantée perdait très rapidement (2 ou 3 jours après l'implantation) son eau et prenait une consistance sèche et compacte analogue à celle du pellet, ce qui peut expliquer l'équivalence d'efficacité des deux formes.

La proportion de progestagènes dans cette composition est préférablement comprise entre 5 et 40 % ou mieux encore entre 10 et

et 30 % en poids.

La proportion d'estrogènes est préférablement comprise entre 1 et 20 % ou mieux encore entre 2 et 10 % en poids.

Les concentrations en composés actifs sont calculées de façon à ce que l'animal reçoive de 0,2 à 0,8 mg/kg d'estradiol et de 1,2 à 2,5 mg/kg de progestagène dans tous les cas de formulation.

Les exemples donnés ci-dessous dans le but d'illustrer l'invention sans qu'il en résulte une quelconque limitation, sont ceux expérimentés plus particulièrement par les demandeurs.

10. Exemple pel. 1

- Benzoate d'estradiol..... 375 mg
- Acétate de Norethistérone..... 1 250 mg
- Carbopol 940..... 7 mg
- P. hydroxybenzoates..... 10 mg
- 15 - Eau distillée qsp..... 10,5 cc

Exemple pel. 2

- Benzoate d'estradiol..... 375 mg
- Acétate de mélangestrol..... 1 250 mg
- Carbopol 940..... 7 mg
- 20 - P. hydroxybenzoates..... 10 mg
- Eau distillée qsp..... 10,5 cc

Exemple pel. 3

- Dipropionate d'estradiol..... 375 mg
- Acétate de mégestrol..... 1 250 mg
- 25 - Carbopol 940..... 7 mg
- P. hydroxybenzoates..... 10 mg
- Eau distillée qsp..... 10,5 cc

Exemple pel. 4

- Benzoate d'estradiol..... 375 mg
- 30 - Acétate de médroxyprogestérone..... 1 250 mg
- Carbopol 940..... 7 mg
- P. hydroxybenzoates..... 10 mg
- Eau distillée qsp..... 10,5 cc

Tableau 4

35

	Contrôle	Pel. 4	Pât. 1	Pât. 2	Pât. 3	Pât. 4
Nbre de veaux.....	10	9	11	11	10	11
Nbre de jours.....	55	55	55	55	55	55
Pds moy. init. (en kg).	85,2	83,1	84,4	80,7	80,9	81,2

40

5	Pds moy. final (en kg).....	155,3	163,5	164,5	160,9	161,2	161,7
	Gains moyens (en kg).	70,1	80,4	80,1	80,2	80,3	80,5
	Gains moyens journaliers (en kg).....	1,275	1,462	1,456	1,458	1,460	1,464
	Indice de consom.....	1,77	1,45	1,47	1,47	1,46	1,45

REVENDEICATIONS

- 1 - Composition hormonale utilisabl en implantati n chez l'animal pour accélérer la croissance et l'engraissem nt, et formé d l'as-
sociation suivante :
- 5 a) 1 progestérone
 b) 1 estrogène
- 2 - Composition conforme à la revendication 1, caractérisée en ce
la progestérone sera de préférence une progestérone substituée.
- 3 - Composition conforme à la revendication 2, caractérisée en ce
10 que la progestérone substituée sera de préférence estérifiée.
- 4 - Composition conforme à la revendication 3 où les progestérone
seront de préférence choisies parmi les suivantes : acétate de mé-
droxyprogestérone, acétate de mégestrol, acétate de mélengestrol,
acétate de noréthistérone.
- 15 5 - Composition conforme à la revendication 4 caractérisée en ce
l'estrogène sera utilisé sous forme d'ester.
- 6 - Composition conforme à la revendication 5, caractérisée en ce
que l'estrogène choisi sera de préférence le benzoate d'estradiol
ou le dipropionate d'estradiol.
- 20 7 - Composition conforme aux revendications 1 à 6, caractérisée en
ce que les hormones seront implantées en solution dans des glycols,
des polyéthylènes glycols, des éthers de glycols, des huiles...
- 8 - Composition conforme aux revendications 1 à 6, caractérisée en
ce que les hormones seront administrées sous forme d'une suspension
25 aqueuse.
- 9 - Composition conforme à la revendication 8, caractérisée en ce
que les cristaux d'hormones auront une dimension comprise entre 2
et 60 μ et de préférence entre 5 et 30 μ
- 10 - Composition conforme aux revendications 1 à 6, caractérisée en
30 ce que les hormones seront implantées sous forme de pellets.
- 11 - Composition conforme aux revendications 1 à 6 et à la revendi-
cation 10, caractérisée en ce que les pellets utilisent 6 à 10 % de
Carbopol.
- 12 - Composition conforme aux revendications 1 à 6, caractérisée en
35 ce que l'implant se présente sous forme de pâte où l'association
d'hormone sera emprisonnée dans une résine naturelle ou synthétique.
- 13 - Composition conforme à la revendication 12, caractérisée en ce
que la résine sera plus particulièrement une polymère carboxy viny-
lique ou "Carbopol".
- 40 14 - Administration de la composition conf rme à 13 en utilisant un

pistolet multicoûps, permettant une implantation rapide de la pôte contenue dans une cart uche de 10,5 cc.

- 15 - Compositions conformes aux revendications précédentes, caractérisées en ce que la proportion de progestagènes sera de préférence comprise entre 5 et 40 %, ou mieux, entre 10 et 30 % en poids.
- 16 - Composition conforme à 14, caractérisée en ce que la proportion de benzoate ou de propionate d'estradiol sera comprise entre 1 et 20 %, et de préférence entre 2 et 10 % en poids.